

论 著

探讨术前基于MRI纹理及影像融合模型预测肝癌微血管侵犯*

薛明团^{1,*} 贾丽琴² 杜建波³
吉春波⁴ 李欣⁵1.赤峰学院附属医院CT/MRI科
2.赤峰学院附属医院科研科
3.赤峰学院附属医院普外科
4.赤峰学院附属医院放射科
5.赤峰学院附属医院病理科
(内蒙古 赤峰 024000)

【摘要】目的 探讨利用MRI纹理分析技术，术前预测肝癌微血管侵犯的价值。方法 回顾性分析赤峰学院附属医院2018年1月至2022年6月经手术病理证实的HCC患者102例，按病理分有微血管侵犯MVI(+)组44例和无侵犯MVI(-)组58例。结合MR多序列图像，应用3D-Slicer提取MRI图像病灶区域纹理特征。通过统计学比较、降维，筛选出最佳MR序列，并以最佳序列的纹理特征与宏观影像特征构建预测模型。结果 MVI(+)和MVI(-)间有差异的临床指标1个为AFP，一般影像特征有5个，肿块平均大小、边界不光滑、包膜不完整以及出现瘤周强化、肝胆期周围低信号与肝癌MVI侵犯存在密切联系。通过筛选得出最佳序列为门脉期图像，并通过降维出4个与MVI相关的最佳参数，其中2个为形状特征，另外2个是小波特征。纹理特征并与临床资料、一般特征建立融合预测模型，该模型预测MVI的AUC为97%。结论 基于3D-Slicer的MRI纹理分析技术，能够在肝癌术前较准确预测MVI。

【关键词】肝癌；纹理分析；微血管；影像组学
【中图分类号】R445；R735.7
【文献标识码】A
【基金项目】内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08173)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.01.031

To Investigate the Prediction of Microvascular Invasion of Liver Cancer Based on MRI Texture and Image Fusion Model*

XUE Ming-tuan^{1,*}, JIA Li-qin², DU Jian-bo³, JI Chun-bo⁴, LI Xin⁵.

1.Department of CT and MR, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng 024000, Inner Mongolia, China
2.Department of Scientific Research, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng 024000, Inner Mongolia, China
3.Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng 024000, Inner Mongolia, China
4.Department of Radiology, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng 024000, Inner Mongolia, China
5.Department of Pathology, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng 024000, Inner Mongolia, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of MRI texture analysis in preoperative prediction of microvascular invasion of liver cancer. **Methods** Retrospective analysis was performed on 102 patients with HCC confirmed by surgery and pathology in Affiliated Hospital of Chifeng University from January 2018 to June 2022. According to pathology, 44 patients were classified into microvascular invasion MVI (+) group and 58 patients were classified into non-invasion MVI (-) group. Combined with MR Multi-sequence images, 3D-Slicer was used to extract texture features of focus areas in MRI images. By statistical comparison and dimensionality reduction, the optimal MR Sequence was selected, and the prediction model was constructed based on the texture features and macro image features of the optimal sequence. **Results** One of the different clinical indicators between MVI (+) group and MVI (-) group was AFP, and there were 5 general image features. The mean mass size, unsmooth boundary, incomplete capsule, peritumoral enhancement, and low signal around hepatobiliary stage were closely associated with MVI invasion of HCC. After screening, the best sequence was portal phase image, and four best texture feature parameters related to MVI state were selected by LASSO logistic regression algorithm for dimensionality reduction, among which two were shape features and the other two were Baud signs. Texture features were combined with clinical data and general features to establish a fusion prediction model, which predicted that the AUC of MVI was 97%. **Conclusion** MRI texture analysis technique based on 3D-Slicer can accurately predict MVI before liver cancer.

Keywords: Hepatocellular Cancer; Texture Analysis; Microvascular; Imagomics

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)多呈浸润生长，难以全部切除，有较高的复发风险。而肝癌微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)是影响术后复发、转移非常重要的因素^[1]。纹理分析是一种用于定量描述医学图像特征的非侵入式方法，通过提取不同相位图像的纹理特征，可以获得反映肿瘤潜在细微结构和组织异质性的定量参数，有望取代穿刺等更无创的替代方法评估患者预后等，也是近年来研究的热点问题^[2-4]。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析赤峰学院附属医院2018年1月至2022年6月入组患者资料。

入组标准：我院病理证实肝细胞肝癌；经病理科专家对肝癌微血管侵犯状态做出明确诊断的；术前1-2周内，在我院进行腹部磁共振增强扫描患者；肝脏内单发占位病变，无其它远处转移及肝脏内转移；患者在术前未进行过任何的抗肿瘤治疗等。患者资料完整，同意进行实验并签署知情同意书。排除标准：患者术前进行过任何的治疗；存在肝内及远处转移患者；图像质量不能满足纹理分析。

MVI可理解为癌旁微血管腔内的癌栓^[5]。有MVI侵犯定为MVI(+)组，没有侵犯的则为MVI(-)组。102例患者中MVI(+)组44例，MVI(-)组58例。其中男性79例，女性23例；年龄36~86岁，中位年龄59岁。

1.2 MRI检查 所有MRI检查均在GE Signa HDx 3.0T-MR上进行，患者检查前，训练呼吸。扫描参数：T2WI：(TR 2110.3ms、TE 68.7ms)；T₁WI：(TR 4.3ms、TE 1.3ms)；FSE脂肪抑制序列：(TR 6320.0ms、TE 91.8ms)；LAVA：经高压注射器注入对比剂(GD-EOB-DTPA剂量0.2mmol/kg)，扫描时间分别为：动脉早期18s，动脉晚期30s，门脉期60s，延迟期3min，最后在20min时肝胆期图像扫描。

1.3 MRI图像判断分析 影像定性诊断由2位副高级医师独立完成，依据影像图像上肿瘤边缘形态，分光整型和欠光整型两类。动脉期肿瘤周周见索条状或弧形异常强化带，称为瘤周异常强化。肿瘤包膜为门脉期瘤周线样强化结构。钆塞酸二钠(GD-EOB-DTPA)肝胆期瘤周低信号为瘤周肝实质晕环状低信号影，但略高于肿瘤自身的低信号区。

1.4 图像纹理分析 在3D Slicer软件手动勾画肿瘤每个层面的感兴趣区(region of

【第一作者】薛明团，男，副教授、副主任医师，主要研究方向：腹部肿瘤诊断及组学方向。E-mail: 115577198@qq.com

贾丽琴，女，教授、主任护师，主要研究方向：口腔护理。E-mail: fsyykyk3103@163.com

杜建波，男，副主任医师，主要研究方向：胃、肠及肝脏肿瘤基础研究及药物综合治疗。E-mail: dujianbo120120@sohu.com

【通讯作者】薛明团

interest, ROI), 采用radiologics插件计算组学特征。所有ROI都导入到3D-slicer软件中进行功能提取, 包括一阶直方图、灰度共发生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度依赖矩阵(gray-level dependence matrix, GLDM)、灰度大小区域矩阵(gray-level size zone matrix GLSZM)、运行长度矩阵(gray-level run-length matrix, GLRLM)、相邻灰度差矩阵(neighbourhood gray-tone difference matrix, NGTDM)、形状(shape)和小波转换(wavelets transform, WAV)。每个序列共提取了851个放射学特征, 包括直方图(18个特征)、GLCM(24个特征)、GLDM(14个特征)、GLRLM(16个特征)、GLSZM(16个特征)、NGTDM(5个特征)、形体(14个特征)及小波转换(744个特征)。在这851放射特征中, 与肿瘤大小(形状、表面积)和异质性(灰度不统一、复杂性和熵)相关的因素是预测组织MVI的最重要组成部分。

1.5 统计分析 所有数据采用R语言(R version 3.5.2)进行统计分析。临床资料及影像资料进行单因素分析。连续变量年龄采用t检验, 分类变量性别、肝炎、肝硬化、肿瘤大小、边缘、包膜及肝胆期边缘低信号采用独立样本 χ^2 检验。用R语言通过最小冗余最大相关算法, 进行特征降维, 筛选与MVI相关的最佳组学特征。采用logistic回归建立预测模型。随机抽取数据70%作为训练集进行, 另外随机抽取数据30%作为验证集。训练集进行数据分析、建立预测模型。

表1 两组患者一般资料统计分析

一般资料	MVI(+)组(n=44例)	MVI(-)组(n=58例)	$\chi^2/t/z$ 值	P值
年龄(岁)	56.96±8.70	59.95±8.56	1.74 [*]	0.085
性别				
男	35	44	0.19 [*]	0.659
女	9	14		
病灶位置				
肝右叶	25	31	0.12 [*]	0.735
肝左叶	19	27		
肝炎				
有	33	41	0.23 [*]	0.629
无	11	17		
肝硬化				
有	36	48	0.02 [*]	0.902
无	8	10		
AFP(ng/mL)				
<200	17	46	17.527 [*]	<0.001
≥200	27	12		

注: ^{*}: 卡方检验; ^{**}: t检验; ^{***}: 秩和检验。

表2 两组患者影像一般特征对比

MRI征象	MVI(+)组(n=44例)	MVI(-)组(n=58例)	$\chi^2/t/z$ 值	P值
平均直径(cm)	4.03±0.86	2.43±0.84	9.43 ^{**}	<0.001
病灶边缘				
规则	17	41	10.48 [*]	0.001
不规则	27	17		
病灶包膜				
完整	12	45	25.69 [*]	<0.001
不完整	32	13		
瘤周强化				
无	17	47	19.24 [*]	<0.001
有	27	11		
肝胆期边缘低信号				
无	2	12	5.51 [*]	0.019
有	42	46		

注: ^{*}: 卡方检验; ^{**}: t检验; ^{***}: 秩和检验。

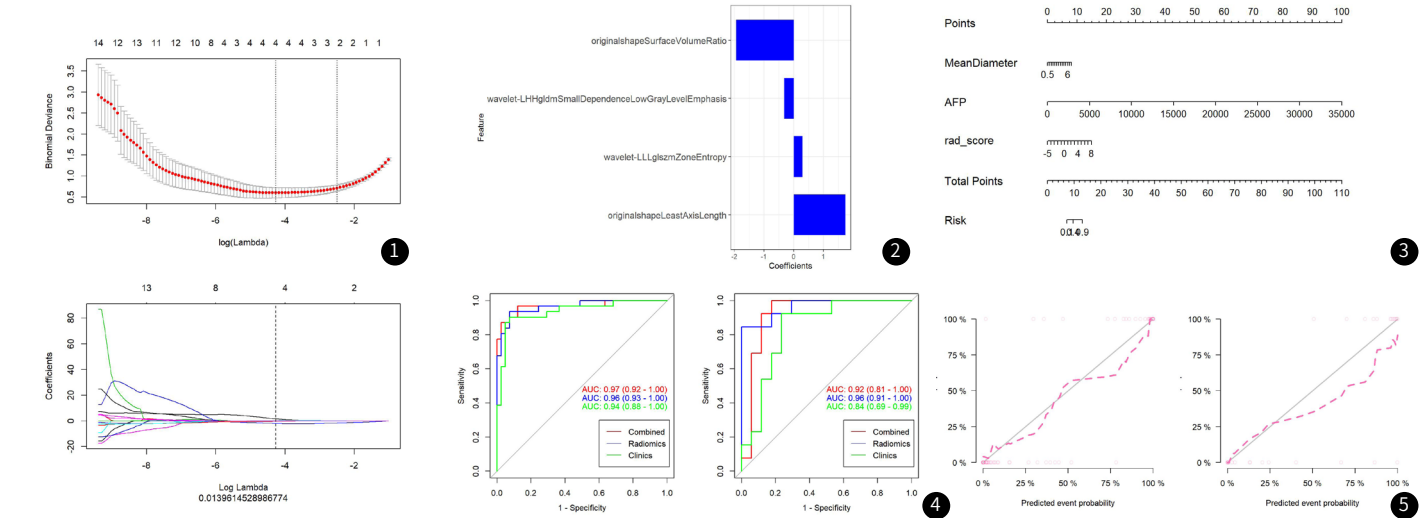


图1 LASSO算法降维图。纵坐标为二项式偏差; 上方横坐标为降维后特征系数非0的特征数量, 下方横坐标为log(λ)值。
图2 门脉期影像特征LASSO算法降维后获得特征4个。计算Rad-score公式如下:
Rad-score=1.74*originalshapeLeastAxisLength+1.942*originalshapeSurfaceVolumeRatio+-0.32*wavelet-LHHgldmSmallDependenceLowGrayLevelEmphasis+0.302*wavelet-LLLglszmZoneEntropy+ -0.614
图3 融合模型列线图。在Points是一个评分标准或者尺度, 每个参数(Radscore, Mean Diameter, AFP)在该点垂直于Points轴的交点即该参数的评分。
图4 训练组及验证组各模型的诊断效能的ROC评价图。图4A为训练组, 影像模型、临床模型及融合模型的AUC分别为0.960、0.940、0.970, 图4B为验证组, 影像模型、临床模型及融合模型的AUC分别为0.960、0.840、0.920。
图5 融合模型预测HCC MVI状态的校准曲线图。显示实测曲线与理想虚线基本在一条直线上, 拟合较好。

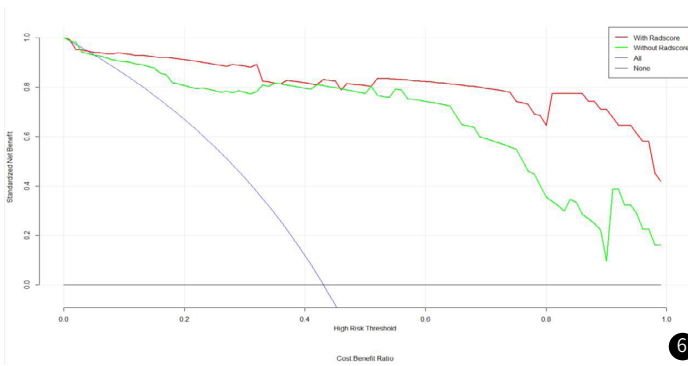


图6 决策曲线图; 显示决策曲线在较大范围的阈值概率下, 模型具有较高的净获益。

3 讨论

肝细胞肝癌是我国常见第四位恶性肿瘤^[6], 致死率逐年增加, 而MVI是HCC具有侵袭性的特征之一, MVI阳性患者建议更广泛的手术切除范围, 手术切缘增宽至少大于1cm^[7]。MRI纹理分析是通过分析图中像素或体素灰度间的分布和关系, 从而以非侵入性方法对肿瘤异质性、复杂性和生物学行为等进行评价^[8-9]。本研究结果显示MVI阳性与AFP数值、肿块大小、边界不规则、包膜欠完整、肝胆期低信号以及纹理特征中原始形状最小轴长度、面积比及密切相关。

3.1 HCC一般特征和MVI的关系 本研究结果显示, MVI阳性组及阴性组两组患者在年龄、性别、病灶位置、有无肝炎及肝硬化情况无相关性(均 $P>0.05$); 在我国, 乙型肝炎是肝癌的重要危险因素, 有文献显示乙型肝炎表面抗原阳性^[10]及HCC的特异性位置^[11]与血管侵犯显著相关, 其研究把第4、5和8节段称为中心型HCC, 指出由于独特解剖特征, 毗邻主要的肝动脉血管, 因此MVI风险增加。本研究把病灶位置只分为肝左叶、肝右叶, 而HCC的区段与MVI发生有无相关性, 还需进一步研究。

本次研究中AFP数值、病灶大小、病灶边缘、包膜缺损、瘤周不规则强化、肝胆期边缘低信号均是HCC患者发生MVI的危险因素(均 $P<0.05$), 这与多数研究相同。一般来说, 肿块越大, MVI发生的可能性就越高^[12-13]。本研究中MVI(+)组平均大小明显大于MVI(-)组, 亦说明直径大小对诊断有无MVI具有统计差异。研究表明^[14]一定意义上随着AFP值升高, 患者复发率越高。而我们AFP以200ng/mL为临近值, 结果显示与微血管侵犯密切相关。笔者以为肿瘤越大, AFP值越高, “胚胎肝细胞”肝癌细胞越多, 就会越高风险发生MVI。

3.2 HCC影像特征和MVI的关系 在本文中, 病灶边缘不光滑、包膜缺损及瘤周不规则强化, 肝胆期低信号与MVI的发生存在一定的相关性($P<0.05$)。Lee等^[15]人研究认为瘤周不规则强化可能是由于MVI出现时肿瘤周局部血流动力学改变所致, 肝胆期瘤周低信号可能是由于缺血引起的肝功能障碍导致肝胆相GD-EOB-DTPA摄入量减少。根据这些研究结果, 有理由提出这样的观点, 即肿瘤周围区域的放射特征对于术前预测MVI非常重要, 其病理基础^[16]多为瘤周灌注异常。当肝癌发生MVI时, 瘤周微小血管闭塞, 引起周围肝组织血流动力学改变。本研究中, 边缘不规则的孤立性肿块比边缘光滑的肿块更容易显示微血管侵犯, 与多数研究^[15,17]相同。

本研究中包膜缺损是MVI的风险因素, 与多数研究^[18-19]结果一致。肝癌完整的包膜有限制癌细胞扩散的作用。但亦有文献^[20]反而认为肝癌中包膜的血管容易受到癌细胞的侵袭。笔者以为出现这样的差异, 是由于术前影像科医师的主观诊断与术后病理诊断会产生一定的误差, 故肿瘤包膜和MVI的相关性仍需进一步研究。

3.3 纹理分析及融合模型预测 前面多项研究根据不同MRI序列进行的纹理分析, 比如在T₂WI序列上^[21]、增强动脉期^[22]以及门脉期^[23-24]的研究也取得一定良好的效果。而本组结果中经过多期MRI图像纹理的降维、建模, 门脉期选择出较多纹理特征, 且门脉期的影像融合组学模型预测MVI效能更高、更稳定, 得出了较佳的预测结果, 这与宋文龙等^[23-24]很多研究序列的选择相似。纹理分析主要包括形状特征、一阶、二阶和高阶特征, 不同纹理特征反映的意义有所不同。形状特征是描述ROI大小的特征, 例如体积、表面积以及与其相似程度的特征, 本组中有2个形状有效特征及5个影像一般特征与MVI密切相关, 进一步说明了肿块的形态是发生MVI的重要因素。灰度依赖矩阵(GLDM)主要反映

异质性和同质性的。熵值是度量灰度分布的随机性, 随机性越高则熵值越高, 表明肿瘤异质性越高^[25]。本组中, 灰度大小区域矩阵的区域熵与MVI发生呈明显正相关, 说明结节内部肿瘤异质性越高, 发生MVI几率越大。原因一方面, 肿瘤恶性程度越高可能具有更大的异质性, 表现为肿瘤内区域的灰度不均匀性和混合信号。另一方面, 生长速度较快的高级别恶性肿瘤由于瘤内血液供应较差, 更容易坏死, 这导致瘤内的均匀性更差、信号更混合。

前面多项研究认为融合模型预测效能要高于单独的临床模型及影像模型, 故本研究中亦采取融合模型, 并且经过校准曲线图及决策曲线图表明融合模型具有较高的临床获益及预测性。

4 本研究局限性

首先, 所有的病人接受了同一台核磁共振的扫描, 缺乏多中心数据的对照研究。其次, 由于肿瘤感兴趣区域是手动绘制的, 不同病人序列中的肿瘤感兴趣区域轮廓可能存在一些差异, 这也可能是影响模型评估的潜在因素。在未来的工作中应进行多中心对比, 并需要更精确的自动化和手动相结果的肿瘤分割。最后, 我们的样本量不多, 这对多序列参数和临床及影像特征分析相关的结果需要进一步评估。

综上所述, 采用增强MRI图像纹理分析技术能够在肝癌术前较准确的预测MVI, 并且门静脉期纹理特征的预测准确度更高, 与临床资料建立的融合模型更稳定、临床收益率越高, 对临床医师术前选择更加合理治疗方案具有重要价值。

参考文献

- [1] 姚蓬, 黎学兵, 李小军, 等. CT及MRI影像学检查对原发性肝癌患者微血管浸润的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(1): 117-119.
- [2] Zhong X, Tang HS, Lu BG, et al. Differentiation of small hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules in cirrhotic liver: texture analysis based on MRI improved performance in comparison over gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1382.
- [3] Zhang J, Liu XJ, Zhang HP, et al. Texture analysis based on preoperative magnetic resonance imaging (MRI) and conventional MRI features for predicting the early recurrence of single hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. Acad Radiol, 2019, 26(9): 1164-1173.
- [4] Li Y, Yan C, Weng S, et al. Texture analysis of multi-phase MRI images to detect expression of Ki67 in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Radiol, 2019, 74(10): 813.e19-813.e27.
- [5] 蒋涵羽, 陈婕, 张哈娜, 等. 肝细胞癌微血管侵犯的术前诊断与评估[J]. 放射学实践, 2018, 33(1): 80-84.
- [6] 许露露, 舒健, 杨春梅. MRI影像组学评估肝细胞肝癌的病理分级[J]. 临床放射学杂志, 2020, 8(39): 1520-1523.
- [7] 李彦光, 张媛, 王逢茂. 术前CT征象对孤立性肝癌微血管侵犯及术后早期复发的预测分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(1): 113-116.
- [8] 叶瑞婷, 邹玉坚, 郑晓林, 等. MR-T2WI纹理分析对前列腺中央腺体低信号结节良恶性的鉴别[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(3): 71-74, 84.
- [9] 龚妹丹, 李绍东, 孙丽. 基于术后增强MRI的纹理分析对肝癌TACE联合微波消融术后的早期疗效价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19: 107-109.
- [10] Zeng F, Chen B, Zeng J, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the risk of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(3): 213-220.
- [11] Al-Azzawi Y, Rouanet E, Hendrix RJ, et al. Segmental distribution of hepatocellular carcinoma correlates with microvascular invasion in liver explants undergoing transplantation[J]. J Cancer Epidemiol, 2019: 8534372.
- [12] Wang L, Jin YX, Ji YZ, et al. Development and validation of a prediction model for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(14): 1647-1659.
- [13] 陈希奎, 贺君, 邢小明, 等. 肝癌微血管浸润术前多层螺旋CT评估的临床研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(10): 72-74.
- [14] Galle PR, Foerster F, Kudo M, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2019, 39(12): 2214-2229.
- [15] Lee S, Kim SH, Lee JE, et al. Preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Hepatology, 2017, 67(3): 526-534.
- [16] Choi JY, Lee JM, Sirin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepato-biliary agents, and ancillary imaging features[J]. Radiology, 2014, 27(3): 30-50.
- [17] Kudo M, Kitano M, Sakurai T, et al. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, nationwide follow-up survey and clinical practice guidelines: the outstanding achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan[J]. Dig Dis, 2015, 33(6): 765-770.
- [18] Cao Y, Jiang Z, Wang S, et al. Prediction of long-term survival rates in patients undergoing curative resection for solitary hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15(2): 2574-2582.
- [19] 王怡琳, 张海清, 韦敏. 原发性肝癌假包膜影像表现与病理分级的对照研究[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(2): 65-67.
- [20] Witjes CD, Willemsen FE, Verheij J, et al. Histological of hepatocellular carcinoma predicted by dynamic contrast-enhanced MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 26: 641-647.
- [21] 刘健萍, 成东亮, 廖玉婷, 等. 探讨基于MR-T2WI纹理分析预测肝癌微血管侵犯的初步价值[J]. 临床放射学杂志, 2021, 8(40): 1625-1628.
- [22] 马晋虹, 朱永健, 王爽, 等. 增强MRI纹理分析术前预测原发性肝细胞肝癌微血管侵犯的价值[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(5): 327-332.
- [23] 宋文龙, 郭大静, 陈倩羽, 等. 基于MR增强图像肝细胞癌直方图纹理分析[J]. 放射学实践, 2019, 12(34): 1348-1353.
- [24] Ma X, Wei J, Gu D, et al. Preoperative radiomics nomogram for microvascular invasion prediction in hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced CT[J]. Eur Radiol, 2019, 29(7): 3593-3605.
- [25] 陈瑾, 王海屹, 叶慧义. 纹理分析在肿瘤影像学中的研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2017, 12: 979-982.

(收稿日期: 2023-03-06)

(校对编辑: 孙晓晴)